

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FALLO
HIPOXÉMICO AGUDO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATAL, EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. CARLOS SÁENZ
HERRERA, EN EL PERÍODO DEL 1 DE JULIO DEL 2019 AL 30 DE
NOVIEMBRE DEL 2019"

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado de
Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

DRA.MARCELA CARVAJAL CHINCHILLA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

DEDICATORIA

A Dios por su misericordia,
para Él es toda gloria y honra.

A mis padres, por sus deseos de superación que me han permitido cumplir mis sueños; a mis hermanas Karla y Mónica, a mi hija, quien es el motor de mis sueños y a mi amigo Alexander Muñoz, por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por nunca abandonarnos y las incontables bendiciones que me ha dado en la vida.
A mis padres, hermanas e hija, quiénes creyeron en mí y, me motivaron constantemente para alcanzar mis metas y me enseñaron a ser perseverante.

A mi tutor académico, Dr. Javier Álvarez Urbina, por su dedicación y asesoría, y a mi amigo Felipe Segreda, por su apoyo y consejos.

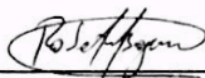
Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité Director del Posgrado de Pediatría, como requisito para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.



Dr. Javier Álvarez Urbina
Especialista en Pediatría y Neonatología
Profesor Guía



Dra. Natalia Viquez Viquez
Especialista en Pediatría
Lector



Dr. Roberto Bogarín Solano
Especialista en Endocrinología y Pediatría
Coordinador del Programa de Posgrado en Pediatría



Marcela Carvajal Chinchilla
Residente de Pediatría

TABLA DE CONTENIDO

Dedicatoria	2
Agradecimientos	3
Hoja de Aprobación	4
Resumen	6
Índice de cuadros	7
Lista de abreviaturas	9
Investigadores	10
Introducción	12
Justificación	16
Objetivos	17
Pacientes y métodos	18
Análisis de datos	18
Aspectos Éticos	20
Fuentes de Financiamiento	21
Resultados	22
Discusión	24
Conclusiones	28
Limitaciones y sesgos del estudio	29
Recomendaciones	30
Anexos	31
Bibliografía	43

RESUMEN

Uno de los retos más importantes, para la medicina intensiva neonatal, ha sido el tratamiento de recién nacidos con insuficiencia respiratoria severa e hipoxémia, ya que es una de las principales causas de admisión a las unidades de cuidados intensivos neonatales (1,2). El manejo de esta patología requiere complejas habilidades diagnósticas, para obtener un tratamiento satisfactorio. Por eso, se plantea la necesidad de conocer la epidemiología, características clínicas y manejo de esta población.

Metodología: se realiza un estudio observacional prospectivo, donde se caracterizan los pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatal, en el Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el período del 1 de julio del 2019 al 30 de noviembre del 2019.

Resultados: dieciséis pacientes presentaron fallo hipoxémico agudo, la totalidad cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El promedio de edad, en el momento del diagnóstico, es 4,4 días (1-21). La distribución, según sexo, es 12 (75,0%) para el sexo masculino y 4 (15,0%) para el femenino.

La edad gestacional promedio es 37,1 semanas (27,0-41,0) y el peso promedio, en el nacimiento, es 2911,9 (560,0-4200,0) gramos. Según clasificación antropométrica se presentaron 12 (75,0%) RNTAEG, 3 (18,7%) RNPAEG y 1(6,2%) como RNTGEG. La manifestación clínica más frecuente es la dificultad respiratoria pacientes en 13 (81,3%), seguido por la irritabilidad, en 5 (31,2%), la taquipnea en 3 (18,7%) y la apnea (18,7%).

El fallo hipoxémico como uno de los factores asociados, más frecuente que se documenta, es la hernia diafragmática, en 5 (31,3%) de los pacientes, seguido de la presencia de asfixia perinatal en 4 (25%), prematuridad 4 (25%) y en menor porcentaje la cardiopatía congénita en 3 (18,8%). El hidrops fetalis, la atresia de esófago, la ruptura prematura de membranas y la coriamnioitis se presentan en un paciente cada uno. Existía más de un factor asociado en 8 (50%) de los pacientes recién nacidos.

La terapia con óxido nítrico inhalado se utiliza en 12 (75,0%) de los pacientes, con una duración promedio de 3,3 (2,7) días. El uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria se indica en 14 (87,5%) de los recién nacidos, con una duración promedio de 5,2 (2-13) días. La oxigenación con membrana extracorpórea no es indicada en ningún paciente. Se realiza ultrasonido de cerebro a 15 (93,7%) de los pacientes y 2 (12,5%) presentan complicaciones (hemorragia intraventricular, isquemia).

La mortalidad es de 3 (18,8%) pacientes, con una edad promedio, en el momento de la muerte, de 23,7(18,0-29,0) días; 2 (66,7%) se presentaron en pacientes prematuros y 1 (33,3%) en un recién nacido de término.

Conclusión: el fallo hipoxémico afecta al sexo masculino, en mayor proporción; constituye una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, pero la más frecuente en este estudio es la dificultad respiratoria aguda. La hernia diafragmática es el principal factor asociado con fallo hipoxémico.

El uso temprano de terapias de soporte como la HFOV y el ON evita el uso de ECMO. Las complicaciones neurológicas se presentan en el 13,3% de los pacientes, a los cuales se les realiza ultrasonido de cerebro (15/16). La mortalidad del grupo de estudio se encuentra dentro del promedio reportado internacionalmente.

ÍNDICE DE TABLAS

Cuadro 1: Distribución de pacientes, según sexo, con diagnóstico de fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019.....	34
Cuadro 2: Determinación de edad, edad gestacional y peso en pacientes, diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019.....	35
Cuadro 3: Clasificación antropométrica de pacientes, diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido.	36
Cuadro 4: Distribución de pacientes, según centro de referencia, diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019.....	37
Cuadro 5: Síntomas en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido	38
Cuadro 6: Parámetros de gases arteriales, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido.	39
Cuadro 7: Factores asociados, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido	40
Cuadro 8: Requerimientos de óxido nítrico y HFOV, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de	

Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido	41
---	----

Cuadro 9: Complicaciones neurológicas, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019, según clasificación del recién nacido	42
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ECMO	Oxigenación de Membrana Extracorpórea
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FRH	Fallo respiratorio hipoxémico
IO	Índice de oxigenación
ON	Óxido nítrico
PACO ₂	Tensión de dióxido de carbono alveolar
PaCO ₂	Tensión arterial de dióxido de carbono
Patm	Presión atmosférica
PAO ₂	Tensión de oxígeno alveolar
PaO ₂	Tensión arterial de oxígeno
PH ₂ O	Presión parcial de agua
PMVA	Presión media de la vía aérea
R	Cociente respiratorio
RX	Radiografía
RNTAEG	Recién Nacido a Término Adecuado para Edad Gestacional
RNPAEG	Recién Nacido a pretérmino Adecuado para Edad Gestacional
RNTGEG	Recién Nacido a Término Grande para Edad Gestacional
RNTPEG	Recién Nacido a Término Pequeño para Edad Gestacional
RNPPEG	Recién Nacido a Pretérmino Pequeño para Edad Gestacional
RNPGEG	Recién Nacido de pretérmino Grande para Edad Gestacional
SAM	Síndrome de aspiración meconial
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SDR	Síndrome de dificultad respiratorio
TTRN	Taquipnea transitoria del recién nacido
V/Q	Ventilación/perfusión
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Marcela Carvajal Chinchilla, con cédula de identidad 114090516, en mi condición de autor del TFG titulado _____

CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FALLO HIPOXÉMICO AGUDO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATAL, EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. CARLOS SAENZ HERRERA, EN EL PERÍODO DEL 1 DE JULIO DEL 2019 AL 30 DE NOVIEMBRE DEL 2019*

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI ☒ NO * ☐

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kervá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:


Nombre Completo: Marcela Carvajal Chinchilla

Número de Carné: 879247 Número de cédula: 114090516

Correo Electrónico: marcamedicina@gmail.com

Fecha: 8.01.2020 Número de teléfono: 88952649

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Javier Álvarez Urbina


FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kervá.

INVESTIGADORA

Autora

Dra. Marcela Carvajal Chinchilla

Médico Residente de Pediatría

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

e-mail: marcemedicina@gmail.com

Tutor

Dr. Javier Álvarez Urbina

Asistente Especialista Servicio de Neonatología

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

e-mail: alvarezurbina@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Uno de los retos más importantes, para la medicina intensiva neonatal, ha sido el tratamiento de recién nacidos con insuficiencia respiratoria severa e hipoxémia, ya que es una de las principales causas de admisión en las unidades de cuidados intensivos neonatales; además, es un problema clínico grave asociado con una alta morbilidad y mortalidad (1, 2,3). El manejo de esta patología requiere complejas habilidades diagnósticas para obtener un tratamiento satisfactorio.

El fallo hipoxémico agudo es una de las principales causas de morbimortalidad en el periodo neonatal, una estimación reciente sugiere que 17,000 pacientes ingresan en unidades de cuidados intensivos neonatales cada año y representan casi un tercio de los pacientes ventilados (4,5). Por este motivo, es de vital importancia caracterizar los pacientes que presentan esta patología, con el fin de brindar las mejores herramientas diagnósticas (6).

Antecedentes

En Costa Rica los datos epidemiológicos son escasos, se registra un único estudio realizado por el Dr. Sergio Vásquez; este estudio incluyó 50 pacientes y evaluó el efecto del ON en el IO y la evolución clínica, la conclusión principal fue que el uso de ON mejoró la sobrevida de los neonatos con fallo respiratorio hipoxémico (7).

Los antecedentes internacionales documentan la insuficiencia respiratoria severa, como la principal causa de ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales (1,2,3), con un porcentaje de hasta el 16,9% (1). El fallo hipoxémico agudo se considera una patología que requiere medidas de soporte precoces, las cuales mejoran la sobrevida y la morbilidad asociada. (6)

Un estudio realizado en China del 2004 al 2005 muestra una incidencia de fallo hipoxémico de 13,4%, del total de ingresos a las unidades de cuidados intensivos neonatales, con una mortalidad del 32%. La mayoría de los pacientes con fallo respiratorio tenían muy bajo peso al nacer 1,000–1,500 y aproximadamente el 60% de las muertes se debieron a la suspensión del soporte respiratorio (1).

Definición

El fallo respiratorio hipoxémico se define como la insuficiencia respiratoria severa que amerita ventilación asistida, además de índice de oxigenación superior a 20.

Factores asociados

Los síntomas y signos en el fallo respiratorio hipoxémico no son con frecuencia específicos de una enfermedad concreta, sin embargo, su correcta interpretación puede permitirnos determinar la causa en la mayoría de los casos (10). La obstrucción de la vía aérea superior amenazante para la vida, la enfermedad de la vía aérea inferior o del parénquima pulmonar o el fallo respiratorio de causa no pulmonar, se manifiestan usualmente con síntomas distinguibles. (8)

Los factores relacionados con el fallo ventilatorio severo en el período neonatal, suelen desarrollarse dentro de las primeras horas del nacimiento y generalmente es una manifestación de una patología de fondo, que puede desarrollarse desde el período prenatal, durante el nacimiento o posnatalmente. Algunas que destacan son la hernia diafragmática congénita, la gastrosquisis, el onfalocéle, las cardiopatías complejas, las malformaciones pulmonares, la insuficiencia placentaria, la TTRN, el SAM, la persistencia del patrón de circulación fetal, la sepsis y la hipertensión arterial pulmonar (8,9).

La variabilidad en las causas y su manejo lleva a la necesidad de identificarlas precozmente, para optimizar el tratamiento del paciente. (6)

Diagnóstico

El diagnóstico del fallo hipoxémico agudo, se basa principalmente en la historia clínica tanto prenatal como postnatal, las manifestaciones clínicas más comunes son el síndrome de distress respiratorio, irritabilidad, taquipnea y apnea, si bien no son específicos. Las alteraciones en la gasometría sanguínea se consideran el método de diagnóstico estándar (8), la radiografía de tórax permite identificar la mayoría de las causas pulmonares que inducen esta condición clínica (10).

Otro método para evaluar objetivamente la gravedad de la insuficiencia respiratoria aguda es el cálculo del índice de oxigenación (IO) ($IO = 100 \times FiO_2 \times \text{presión media de la vía}$

aérea [PMA] / PaO_2): indicador de la oxigenación, que también tiene en cuenta el soporte ventilatorio. (8)

Manejo

La base del manejo del fallo hipoxémico agudo es su reconocimiento temprano, complementando con un tratamiento oportuno, sea con terapias convencionales, como el apoyo con ventilación mecánica y altas concentraciones de oxígeno inspirado, así como las terapias avanzadas, dentro de las que se incluyen la ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), óxido nítrico (ON= inhalado y oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). (6)

Ventilación de alta frecuencia oscilatoria: La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) se ha constituido en una alternativa atractiva en el tratamiento de pacientes con SDRA, dada su menor potencialidad teórica de dañar el fibroesqueleto pulmonar, al limitar el volumen tidal y la presión empleados, sobre un volumen pulmonar espiratorio final elevado (10).

La VAFO intenta minimizar este daño pulmonar empleando volúmenes corrientes muy pequeños (menores que el espacio muerto anatómico), a frecuencias respiratorias supra fisiológicas (superiores a 150 respiraciones/minuto), permitiendo a la vez mantener una ventilación adecuada. (11).

La habilidad de la VAFO, para mejorar el intercambio gaseoso en los recién nacidos, candidatos a ECMO, depende de la enfermedad causal y es más efectiva en las neumonías, aspiración de meconio y déficit de surfactante. Esta terapia se ha asociado con menor daño pulmonar crónico y con menor incidencia de hemorragias intracraneales (11).

No se conoce con exactitud su mecanismo de acción, pero se ha logrado demostrar su ventaja en pacientes en los cuales la ventilación mecánica convencional no logra la oxigenación y adecuada ventilación. (8)

Óxido nítrico. El ON es un vasodilatador endógeno importante, se produce en la célula endotelial y causa vasodilatación, por la relajación de la célula del músculo liso vascular. Está aprobado por la, FDA como un tratamiento vasodilatador pulmonar. (2)

El ON inhalado mejora la oxigenación y disminuye la necesidad de apoyo con ECMO hasta en un 40% (20 inh) en recién nacidos, con un índice de oxigenación mayor que 25. La dosis inicial adecuada es de 20 ppm y las dosis más altas, en pacientes que no respondieron, no mejoraron las respuestas (12).

Se ha logrado, en los últimos años, un gran avance en el estudio de los efectos del ON en pacientes término, con insuficiencia respiratoria hipóxica que no responden a la terapia convencional; se excluyen los recién nacidos con hernia diafragmática, que deberían tener una prueba de óxido nítrico inhalado (13). Esta terapia es muy potente para reducir la necesidad de ECMO (11,12,14) y a la VAF, como medida coadyuvante.

Oxigenación con membrana extracorpórea: la ECMO ha demostrado, desde 1982, que mejora la sobrevida en recién nacidos a término con falla respiratoria hipoxémica grave, en quienes fracasa la terapia convencional. (14)

La ECMO se considera un rescate en enfermedades neonatales cardiopulmonares reversibles, con riesgo de muerte superior al 80%, en las que la terapia máxima fracasa. El manejo máximo aceptado incluye ventilación protectora, óxido nítrico inhalado, surfactante pulmonar y ventilación de alta frecuencia. La ECMO se considera en el caso de que estas terapias no sean efectivas (14), siempre y cuando el paciente cumpla con los criterios de inclusión establecidos internacionalmente y definidos en cada centro médico.

JUSTIFICACIÓN

El fallo hipoxémico agudo es una de las principales causas de ingreso a las unidades de cuidados intensivos neonatales, además de asociarse con una mortalidad elevada de hasta 32% (2), reconocer la epidemiología y características clínicas de la población es de gran ayuda para implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento tempranas, en aras de disminuir la morbilidad y mortalidad.

En nuestro país, no se cuenta con estudios epidemiológicos actuales, relacionados con el fallo hipoxémico agudo en la población neonatal, lo que establece la necesidad de caracterizar esta población y con esto incentivar nuevos estudios que permitan la realización de protocolos que aseguren el mejor manejo posible y principalmente lograr el reconocimiento de las patologías en las cuales se podría prevenir el fallo hipoxémico agudo.

Existe una escasez de información sobre la epidemiología del fallo hipoxémico agudo neonatal o los patrones actuales de atención, a pesar de la considerable investigación fisiopatológica y clínica.

Por esta razón, se realiza un estudio de características descriptivas prospectivo, para presentar estadística sobre esta patología y valorar el manejo oportuno de estrategias de soporte.

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar los pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, el Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, en el período del 1 de julio al 30 de noviembre de 2019.

Objetivos específicos

1. Describir las características epidemiológicas, edad, sexo y clasificación antropométrica, de los pacientes, diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera. Enumerar las características clínicas, dificultad respiratoria, irritabilidad, taquipnea y apnea, de los pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, el Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
2. Identificar las patologías asociadas en las cuales se diagnosticó fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, el Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, definidos como un paciente con Insuficiencia respiratoria severa que amerita ventilación asistida y presenta índice de oxigenación mayor de 20.
3. Conocer la duración en días de ventilación de alta frecuencia de pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, el Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
4. Determinar número de pacientes que utilizaron óxido nítrico y establecer la duración de esta terapia, así como su dosis promedio.
5. Identificar los pacientes que desarrollaron complicaciones neurológicas específicas, como isquemia leucomalacia o hemorragia intraventricular.
6. Determinar la mortalidad relacionada con el diagnóstico de fallo hipoxémico agudo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este estudio es de tipo prospectivo observacional analítico de cohorte sin grupo de comparación.

Población del estudio

Todos los pacientes que cumplan con la definición de caso de fallo hipoxémico, que hayan sido atendidos el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre del 2019.

Criterios de inclusión

Paciente con diagnóstico de fallo hipoxémico, definido como un paciente con insuficiencia respiratoria severa, que amerita ventilación asistida y presenta índice de oxigenación mayor de 20.

Rango de edad: 0 hasta 28 días inclusive.

Sin distinción de sexo o etnia

Criterios de exclusión

Pacientes con expediente clínico extraviado.

Pacientes con malformaciones severas incompatibles con la vida a corto plazo (trisomía 13,18).

Tamaño de la muestra

Se incluye la totalidad de pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, I Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre del 2019.

Análisis de los datos

El reclutamiento de los pacientes se obtuvo a través de la hoja de recolección de datos (anexo 1); se aplicó a todos los pacientes con diagnóstico de fallo hipoxémico.

Para el análisis de datos se estimaron las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de promedios para las variables cuantitativas . Dentro de las variables cualitativas analizadas estuvieron el sexo, el centro de referencia, la clasificación

del recién nacido, los factores asociados al fallo hipoxémico, además de síntomas, descripción del tratamiento indicado y la mortalidad.

De las variables cuantitativas analizadas se describen; edad al momento del diagnóstico, determinaciones antropométricas al nacimiento, edad gestacional, valores de gases arteriales, dosis de óxido nítrico indicado y la edad al momento de la muerte en los pacientes fallecidos. Se elaboró una base de datos en Excel para Mac 2011 en la cual no se incluyeron identificadores de los pacientes, solo el número consecutivo establecido por el investigador. Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 20019 Texas, USA).

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio es aprobado por el Comité local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños con el código CEC-HNN-033-2018.

Inicialmente los datos son obtenidos por medio de una hoja de recolección de datos, diseñada para el estudio por el investigador. Los datos se toman del expediente en físico, así como electrónico EDUS y la base electrónica de reporte de laboratorios “labcore”).

Principio de autonomía: únicamente se realiza una revisión de expedientes, por lo tanto, de acuerdo con los lineamientos de las Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos de CIOMS, se puede solicitar excepción al consentimiento.

Principio de justicia: no hay exclusión de participantes, pues se incluyeron hombres y mujeres, sin distinción de etnia. Se utilizan los criterios de inclusión para escoger la población, con el fin de cumplir los objetivos del estudio.

Principio de beneficencia: no existe un beneficio directo para el paciente, sin embargo, existe el beneficio del conocimiento científico, puesto que conocer la enfermedad podrá ayudar en el futuro al reconocimiento del fallo hipoxémico agudo.

Principio de no maleficencia: no hay un efecto nocivo ni un riesgo elevado para el participante y como se ha descrito la confidencialidad. El balance riesgo/beneficio se orienta al beneficio. Este estudio corresponde a un riesgo menor al mínimo y ofrece el beneficio del conocimiento científico.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no cuenta con medios de financiamiento externo y no representa gastos extra para la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consiste únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión son cubiertos en su totalidad por la investigadora.

RESULTADOS

Dieciséis pacientes presentan fallo hipoxémico agudo en el período de estudio, la totalidad cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El promedio de edad, en el momento del diagnóstico, es de 4,4 días (1-21) Cuadro 2. La distribución, según sexo, es 12 (75,0%) para el sexo masculino y 4 (15,0%), para el sexo femenino. Cuadro 1.

La edad gestacional promedio es de 37,1 (27,0-41,0) semanas. El peso promedio, en el nacimiento, es de 2911,9 (560,0-4200,0) gramos; la talla promedio es de 47,8 cm (Rango: 29.0-54.0). Cuadro 2.

La clasificación antropométrica presenta 12 (75.0%) de los pacientes como RNTAEG, 3 (18,7%), RNPAEG y 1 (6,2%) RNTAEG. Cuadro 3.

El Hospital San Vicente de Paúl traslada 4 (25,0%) de los casos, seguido por el Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia y el Hospital Dr. Max Peralta, con 3 (18,8%) cada uno. El Hospital de Guápiles, Hospital San Juan de Dios, Hospital Enrique Baltodano Briceño, Hospital Tony Facio Hospital, San Rafael de Alajuela y Hospital de Turrialba trasladan solo un paciente cada uno (6,2%). Cuadro 4.

La manifestación clínica más frecuente es la dificultad respiratoria aguda en 13 (81,3%) de los pacientes, seguido por la irritabilidad en 5 (31,2%), la taquipnea en 3 (18,7%) y la apnea con 18,7%. Se documenta más de un síntoma en 4 (25,0%) pacientes, en el momento del diagnóstico. Cuadro 5.

La radiografía de tórax se realiza en el 100 % de los pacientes y los hallazgos más frecuentes son la presencia de infiltrados intersticiales, en el 7(43,8%), seguido por la presencia de hernia diafragmática, en 5 (31,3%).

Uno de los factores asociados con el fallo hipoxémico más frecuente es la hernia diafragmática, en 5(31,3%) de los pacientes; seguido por la presencia de asfixia perinatal, en 4 (25%); la prematuridad se presenta en 4 (25%); en menor porcentaje, está la cardiopatía congénita, en 3 (18,8%). El hidrops fetal, la atresia de esófago, la ruptura prematura de membranas y la coriamnioitis se presentan en un paciente cada uno. Existía más de un factor asociado en 8 (50%) de los recién nacidos, en el momento del diagnóstico. Cuadro 7.

El uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria se halla indicada en 14(87.5%) de los recién nacidos, con una duración promedio de 5,2 (2-13) días. El paciente que presenta más días de VAFO tiene, como factor asociado, el SAM. Cuadro 8.

La terapia con óxido nítrico inhalado se utiliza en 12 (75,0%) de los pacientes, con una duración promedio de 3,3 (2,7) días y una dosis promedio de 18,8 ppm (15-20) Cuadro 8. La oxigenación con membrana extracorpórea no es indicada en ningún paciente. Cuadro 8.

Se realiza ultrasonido de cerebro a 15 (93,7%) de los pacientes y 2 (13,3%) presentan complicaciones (hemorragia intraventricular, isquemia). Cuadro 9.

La mortalidad es de 3 (18,8%) pacientes, con una edad promedio, en el momento de la muerte, de 23,7(18,0-29,0) días; 2 muertes (66,7%) se presentan en pacientes prematuros y 1 (33,3%) en un recién nacido de término. Las causas anotadas en el acta de defunción son prematuridad extrema en dos casos (27 – 29+3 semanas de edad gestacional) y un caso shock séptico.

DISCUSIÓN

El Servicio de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, es un centro de referencia nacional para el manejo del paciente gravemente enfermo tanto con patología médica como patología quirúrgica.

El fallo respiratorio hipoxémico en el recién nacido se ha relacionado tradicionalmente con insuficiencia respiratoria, con franco predominio de patologías pulmonares, tales como SAM, síndrome de insuficiencia respiratoria por inmadurez e hipertensión pulmonar persistente.

Costa Rica cuenta con solo un estudio previo relacionado con este tema, el cual evaluó el uso del ON en pacientes con fallo hipoxémico; el estudio establece características epidemiológicas y clínicas, dentro de las variables, que permitieron caracterizar esta población. De igual manera, documentan las patologías asociadas con este diagnóstico.

El promedio de edad, en el momento del diagnóstico, es de 4,4 días (1-21 días), lo cual es 4 veces más de lo reportado a nivel internacional, pues la edad promedio, en el momento del diagnóstico, es de 3,7 horas (1-7) (15). Dos pacientes, ya tenían documentado, en su centro de referencia, fallo hipoxémico y se toma la edad al cumplir con los criterios de inclusión entre ellos el IO, el cual requiere toma de gases arteriales y su procesamiento. Eso pudo retrasar el diagnóstico, además los nacimientos de estos pacientes no ocurren en el Hospital Dr Carlos Sáenz Herrera, lo que podría sesgar este resultado.

La distribución, según sexo, evidencia que la mayoría de pacientes son del masculino 12 (75,0%), concordando con lo observado en el estudio realizado por el Dr. Vásquez en 1997 (7), donde el sexo masculino obtuvo 64,0% del total de pacientes. Los datos internacionales, en el estudio estadounidense, documentan un predominio del sexo masculino (3,9); a su vez, un estudio asiático describe el sexo masculino con mayor número de casos en todos los grupos de diagnóstico (67.1 % a 75.5 %).(15) .Por consiguiente, el fallo hipoxémico en pacientes neonatales tiene más prevalencia en el sexo masculino.

El promedio del diagnóstico en la edad gestacional, es de 37,1 semanas (27-41), siendo el RNTAEG la clasificación más frecuente coincidiendo con estudios internacionales, donde

se concluye que la mayor parte de pacientes con fallo hipoxémico agudo se encuentran entre las 39 y 42 semanas de edad gestacional (15). Sin embargo, no es un dato que se pueda extrapolar a nivel nacional, ya que esta unidad no atiende a todos los niños con fallo hipoxémico agudo del país.

El peso promedio al nacer es de 2911,9 gramos (560,0- 4200,0), a diferencia del estudio descrito por Derek C en 2001, donde se documenta que el principal factor asociado con el uso de ventilación mecánica y la insuficiencia respiratoria aguda es el bajo peso al nacer (3). Costa Rica tiene unidades de neonatología, las cuales manejan a los prematuros o pacientes de muy bajo peso al nacer, que no requieren manejo quirúrgico. Por eso, no sería una muestra representativa del país y esta podría ser una razón de la diferencia con respecto a la descripción internacional.

El Hospital San Vicente de Paúl presenta mayor traslado de pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en un 5 (25,0%). Este centro cuenta con óxido nítrico y VAFO, sin embargo, no dispone de terapia de hipotermia ni tiene condiciones para el manejo de pacientes con patología quirúrgica.

El fallo hipoxémico es una enfermedad con un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas, pero la más frecuente en esta investigación es la dificultad respiratoria. Además, el 50.0% de los pacientes presenta más de un factor asociado; en este caso, se relaciona asfixia con síndrome de aspiración de meconio, en 3 de los 4 pacientes. No se asegura que ningún síntoma tenga relación directa con un factor asociado, ya que la dificultad respiratoria se manifiesta en la mayoría de los casos, independientemente del factor.

La causa más frecuente de fallo hipoxémico es la hernia diafragmática, en un 31,3% de los pacientes, seguido de la asfixia perinatal, en el 25% y la prematuridad, en igual porcentaje. En el caso particular de la hernia diafragmática, un mismo paciente presenta fallo hipoxémico agudo, en dos momentos diferentes, lo que puede afectar la interpretación de otros factores de asociados.

Los factores asociados en este estudio son diferentes de los descritos en el estudio del Dr. Vázquez, que describe el SAM, seguido del síndrome de insuficiencia respiratoria por inmadurez y de la bronconeumonía congénita como factores asociados al fallo hipoxémico en primer lugar. No menciona la hernia diafragmática, como factor asociado.

El estudio estadounidense demuestra que son causas de fallo hipoxémico, el síndrome de aspiración meconial (44%), hipertensión pulmonar arterial idiopática (23.3%), síndrome de insuficiencia respiratoria y neumonía con sepsis; pero no menciona la hernia diafragmática como factor asociado. (16)

La hernia diagramática congénita no es la principal causa de fallo hipoxémico, a nivel internacional, sin embargo, sí lo es para el tratamiento con ECMO; además, esta es descrita como la principal causa asociada a mortalidad (14).

El 75.0 % de los pacientes requirió óxido nítrico inhalado con una duración promedio de 3,3 (2 – 7) días y una dosis promedio de 18,8 ppm (15- 20) menor de lo que señala la literatura internacional (16). Diversas publicaciones han demostrado que dosis menores a 20 ppm no son efectivas para el manejo de estos pacientes (16), pero en este estudio 2 de los 3 casos se inicia la terapia a 15 pp y tiene que aumentarse ante la poca respuesta clínica. Por lo tanto, es de consideración el criterio por el cual se inicia esta terapia a dosis sub óptimas.

Esta investigación documenta un paciente con hemorragia intraventricular y un paciente con datos de isquemia para un total de 13,3%. La hemorragia intraventricular se documenta, a nivel internacional, en el 41% de los pacientes (9). En el caso de los eventos isquémicos se describe un 2% de los pacientes en estudio (9).

Mortalidad

La mortalidad en este estudio es de 18,8 %, menor que la reportada a nivel internacional, donde se describen porcentajes hasta de 32,0%. (2) La tasa de mortalidad varía, en estudios realizados, en relación con las patologías asociadas con el fallo. (9).

Dentro de los factores asociados con fallecimiento se mencionan pacientes que necesitan óxido nítrico inhalado u oxigenación por membrana extracorpórea, los cuales tienen mayor riesgo de mortalidad y morbilidad. (9) Este estudio determina que el 66.7% de los pacientes

que fallecieron utilizaron ON y VAF como tratamiento, ningún paciente escandidato para ECMO.

Un estudio realizado en Brasil señala que (17) en pacientes con SIR, con y sin fallo hipoxémico los principales factores asociados son la prematuridad (54,5%), las causas respiratorias (54,1%) y bajo peso (17,7%). Este estudio evidencia que el principal factor asociado descrito es la prematuridad 66,7%.

Algunos recién nacidos fueron ingresados en la unidad por la asociación de más de una morbilidad; el 50% cuenta con más de un factor asociado en este estudio.

CONCLUSIONES

El fallo hipoxémico agudo afecta en mayor proporción al sexo masculino. Es una enfermedad con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, pero la más frecuente en este estudio es la dificultad respiratoria aguda. La hernia diafragmática es el principal factor asociado con fallo hipoxémico.

Se demuestra la diversidad de enfermedades que conducen al uso de terapias avanzadas para el manejo de fallo hipoxémico agudo. El uso temprano de terapias de soporte, como la HFOV y el ON, evitan el uso de ECMO. Las complicaciones neurológicas se presentan en el 13,3% de los pacientes, a los cuales se les realiza ultrasonido de cerebro (15/16). La mortalidad del grupo de estudio es de 18,8%, dentro del promedio reportado internacionalmente.

LIMITACIONES Y SESGOS

Este estudio presenta la limitación propia a las del diseño del mismo, pues por ser prospectivo, durante un periodo de 5 meses, se evidencia una muestra pequeña. Otra limitante en cuanto al escaso número de pacientes es que esta patología es manejada en otros centros médicos.

RECOMENDACIONES

- Educar al personal médico principalmente del tercer nivel, sobre esta enfermedad y las diferentes manifestaciones para poder realizar un diagnóstico temprano y un traslado óptimo.
- Motivar a los centros médicos para el mejor equipamiento del área de atención neonatal, con el fin de ofrecer terapias avanzadas de manera oportuna.
- Promover la descripción detallada de la sintomatología del paciente, así como resultados de gases arteriales y el cálculo de IO, para evaluar la necesidad de avances en terapia de soporte oportuno.
- Establecer un estándar de estudios para el manejo y diagnóstico de las complicaciones relacionadas con el fallo hipoxémico y un programa de seguimiento para los pacientes que requieren terapias asociadas con mayor morbilidad.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TITULO DEL PROYECTO:

Caracterización de los pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo en el servicio de cuidados intensivos neonatal en el Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio de 2019 al 30 de noviembre del 2019”.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de fallo hipoxémico, definido como un paciente con insuficiencia respiratoria severa que amerita ventilación asistida y presenta índice de oxigenación mayor de 20.

Rango de edad: 0 a 28 días

Sin distinción de sexo ni etnia.

Criterios de exclusión

Pacientes con expediente clínico extraviado.

Pacientes con malformaciones severas incompatibles con la vida a corto plazo (trisomía 13 18)

CUMPLE CON LOS CRITERIOS PARA FORMAR PARTE DEL ESTUDIO

INVESTIGADORES: Dra. Marcela Carvajal Chinchilla – Dr. Javier Álvarez Urbina

Número consecutivo: _____

1. Sexo: Hombre () mujer ()
2. Edad en días: _____
3. Centro médico de referencia: _____
4. Clasificación antropométrica: Peso al nacer _____ Talla: _____ EG: _____ RNTAEG () RNPAEG () RNTGEG () RNTPEG () RNPPEG () RNPGE ()

5. Factores de riesgo Prematuridad () Síndrome de aspiración meconial () Ruptura prematura de membranas () Coriamnioitis materna () Sepsis temprana () Sepsis tardía () Neumonía congénita () Hernia diafragmática () Gastrosquisis () Onfalocéle otro: _____

7. Signos y síntomas: Taquipnea () Apnea () Dificultad respiratoria () PO₂ menor a 60 a pesar de uso de O₂ () irritabilidad ()

9. Diagnóstico por imágenes Rx tórax () descripción: _____

10. Gases Arteriales: Ph Po₂ PCO₂ HCO₃ Lactato índice de Oxigenación:

11. Uso de ON si () no () días _____ dosis _____

12. Uso de HFOV Sí () no () días _____

15. ECMO: _____

16. US cerebro si _____ no _____ Complicación neurológica: isquemia: _____ hemorragia: _____ leucomalacia periventricular: _____

17. Fallecimiento sí () no () edad en el momento de la muerte: _____

causa de muerte _____

Encargado de datos: _____ Fecha: _____

CUADROS

Cuadro 1: Distribución de pacientes con diagnóstico de fallo hipoxémico agudo, según sexo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16)

Sexo	N	%
Masculino	12	75.0
Femenino	4	25.0

Fuente: Datos recolectados por el autor

Cuadro 2: Determinación de edad, peso, talla y edad gestacional en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera Sáenz del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N(16)

	n	Promedio	Rango
Edad (días)	16	4,4	1,0-21,0
Peso (gramos)	16	2911,9	560,0-4200,0
Talla (cm)	16	47,8	29,0-54,0
Edad gestacional (semanas)	16	37,1	27,0-41,0

Fuente: Datos recolectados por el autor

Cuadro 3: Clasificación antropométrica de pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16)

Clasificación del Recién Nacido	N	%
RNTAEG	12	75,0
RNPAEG	3	18,7
RNTGEG	1	6,2
RNTPEG	0	0,0
RNPPEG	0	0,0
RNPGEG	0	0,0

Fuente: Datos recolectados por el autor.

RNTAEG: Recién Nacido a Término Adecuado para Edad Gestacional; RNPAEG: Recién Nacido a pretérmino Adecuado para Edad Gestacional; RNTGEG: Recién Nacido a Término Grande para Edad Gestacional; RNTPEG: Recién Nacido a Término Pequeño para Edad Gestacional; RNPPEG: Recién Nacido a Pretérmino Pequeño para Edad Gestacional; RNPGEG: Recién Nacido a Pretérmino Grande para Edad Gestacional

Cuadro 4: Distribución de pacientes, según centro de referencia, diagnosticados con fallo hipoxémico agudo en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16).

		N	%
Centro de Referencia	Hospital San Vicente de Paúl	4	25,0
	Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia	3	18,8
	Hospital Dr. Max Peralta	3	18,8
	Hospital de Guápiles	1	6,2
	Hospital San Juan de Dios	1	6,2
	Hospital Enrique Baltodano Briceño	1	6,2
	Hospital Tony Facio	1	6,2
	Hospital San Rafael	1	6,2
	Hospital de Turrialba	1	6,2

Fuente: Datos recolectados por el autor.

Cuadro 5: Manifestaciones clínicas, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16)

Síntomas y parámetros de laboratorio	n	%
Dificultad respiratoria	14	87,5
Irritabilidad	5	31,2
Taquipnea	3	18,7
Apnea	3	18,7

Fuente: Datos recolectados por el autor.

Cuadro 6: Parámetros de gases arteriales, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N(16)

Gases arteriales	N	Promedio	Rango
pH	16	7,3	7,1-7,5
pO₂	16	40,8	17,0-77,0
pCO₂	16	44,6	27,0-85,0
HCO₃	16	20,1	15,0-37,0
Lactato	16	2,6	1,0-5,5
Índice de oxigenación	16	28,1	21,2-47,1

Fuente: Datos recolectados por el autor

Cuadro 7: Factores asociados, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16)

Factores de Riesgo	N	%
Hernia diafragmática	5	31,3
Asfixia perinatal	4	25,0
Síndrome de aspiración meconial	4	25,0
Prematuridad	4	25,0
Cardiopatía congénita	3	18,8
Hidrops fetalis	1	5,9
Atresia esofágica	1	5,9
Ruptura prematura de membranas	1	5,9
Coriamnioitis materna	1	5,9

Fuente: Datos recolectados por el autor

Cuadro 8: Requerimientos de Óxido nítrico y HFOV, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (16)

Terapia	n	Promedio %	Rango
Uso de Óxido Nítrico	12	75,0	
<i>Días</i>	12	3,3	2-7
<i>Dosis</i>	12	18,8	15-20
Uso de HFOV	14	87,5	
<i>Días</i>	14	5,2	2-13
ECMO	0		0,0

HFOV: Ventilación con alta frecuencia oscilatoria; ECMO: Oxigenación de Membrana Extracorpórea.

Fuente: Datos recolectados por el autor.

Cuadro 9: Complicaciones neurológicas, en pacientes diagnosticados con fallo hipoxémico agudo, en el Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera, del 1 julio al 30 de noviembre, 2019. N (15)

Complicaciones neurológicas	n	%
Isquémica	1	6,7
Hemorragia	1	6,7
Leucomalacia periventricular	0	0,0

Fuente: Datos recolectados por el autor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reuter S., Moser, C., Baack, M. Respiratory Distress in the Newborn. Pediatrics in Review. 2014; volumen 35; páginas 417- 429
2. Sun B., Ma L., Liu X., Gao X., Ni L. Development of neonatal respiratory and intensive care: Chinese. Neonatology. 2012; 101(2): 77-82.
3. Derek c. A, Walter t. L, Gilles C, Martin F., and Reese h. Clark. Epidemiology of Neonatal Respiratory Failure in the United States. Center for Research on Health Care, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania. Am J Respir Crit Care Med, 2001.Vol 164. pp 1154–1160.
4. A. Jain, P.J. McNamara / Seminars in Fetal & Neonatal Medicine 20 (2015) 262e271.
5. Dewhurst C, Ibrahim H, Gothberg S, Jonsson B, Subhedar N; European Inhaled Nitric Oxide Registry: Use of inhaled nitric oxide in the newborn period: results from the European Inhaled Nitric Oxide Registry. Acta Paediatr 2010; 99:854–860.
6. Arun K., Rangaswamy N., Gates T. Insuficiencia respiratoria neonatal. Un enfoque práctico para su diagnóstico y manejo. Pediatr Clin North Am. 2015; 62 (2): 453-69.
7. Vasquez S., Mora F., Sáenz A. Óxido nítrico inhalado: uso en neonatos con fallo hipoxémico. resultados de la experiencia en HNN de Costa Rica. Acta médica costarricense. 1999. acta pediátrica Costarricense. vol.13.
8. Pastor Vivero MD, Pérez Tarazona S, Rodríguez Cimadevilla JL. Fracaso respiratorio agudo y crónico. Oxigenoterapia. Protocolo diagnóstico ter pediatria. 2017; 1:369-399.
9. Reese H. Clark, MD. The Epidemiology of Respiratory Failure in Neonates Born at an Estimated Gestational Age of 34 Weeks or More. 252 Journal of Perinatology 2005; 25:251–257.
10. American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Use of inhaled nitric oxide. Pediatrics 2000; 106:344.
11. Arthur C Theodore, MD Polly E Parsons, MD Geraldine Finlay, MD. Oxygenation and mechanisms of hypoxemia. This topic last updated: Nov 07, 2017.
12. Inhaled Nitric Oxide in Full-Term and Nearly Full-Term Infants with Hypoxic Respiratory Failure. (1997). New England Journal of Medicine, 336(9), 597–604.

13. Castillo Salinas F, et al. Recomendaciones para la asistencia respiratoria en el recién nacido (IV). Ventilación de alta frecuencia, ex-utero intrapartum treatment (EXIT), oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO). *An Pediatr (Barc)*. 2017.
14. Alvarado J., Socarrás , Gómez C., Gómez A., Cruz M., Díaz-Silva G. Azucena Niño M. Realidad de la circulación de membrana extracorpórea neonatal en Colombia: descripción de los primeros casos. 2013. ELSEVIER. *Arch Cardiol Mex*. 2014;84(2):121-127.
15. H Wang, X Gao, C Liu, C Yan, X Lin, Y Dong, B. Surfactant reduced the mortality of neonates with birth weight ≥ 1500 g and hypoxemic respiratory failure: a survey from an emerging NICU network. *Journal of Perinatology*. 2017; 37:645–651.
16. G Ganesh K., Alfonso S., Gregory M., Joel Singer; et al . A Randomized Trial of Early Versus Standard Inhaled Nitric Oxide Therapy in Term Pediatrics; Mar 2004; 113, 3; ProQuest Medical Library pg. 559.
17. Pieszak, Greice Machado; Neves, Eliane Tatsch; Canterle, Iraciara Ramos; Magnago, Tânia Solange Bosi de Souza; Arrué, Andrea Moreira; Silveira, Andressa da. Mortalidad de los neonatos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales en el sur de Brasil. *Evidentia*. 2013 oct-dic; 10(44).
18. Pastor Vivero MD, Pérez Tarazona S, Rodríguez Cimadevilla JL. Fracaso respiratorio agudo y crónico. Oxigenoterapia. Protocolo diagnóstico ter pediatría. 2017; 1:369-399.
19. Pieszak, Greice Machado; Neves, Eliane Tatsch; Canterle, Iraciara Ramos; Magnago, Tânia Solange Bosi de Souza; Arrué, Andrea Moreira; Silveira, Andressa da. Mortalidad de los neonatos ingresados en una unidad de cuidados intensivos neonatales en el sur de Brasil. *Evidentia*. 2013 oct-dic; 10 (44).
20. Reese H. Clark, MD. The Epidemiology of Respiratory Failure in Neonates Born at an Estimated Gestational Age of 34 Weeks or More. 252 *Journal of Perinatology* 2005; 25:251–257
21. Reuter S., Moser, C., Baack, M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review*. 2014; volumen 35; páginas 417- 429.
22. Sun B., Ma L., Liu X., Gao X., Ni L. Development of neonatal respiratory and intensive care: Chinese. *Neonatology*. 2012; 101(2): 77-82.